

(5)

7
Z、R'、R' および R' がそれぞれ下記の表 1 に示す
基であるピペリジン誘導体であられるが、本発明はこ
れらの例示化合物に限定されるものではない。

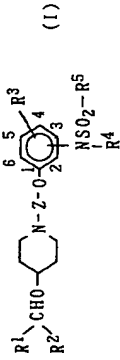




表 1

| 番号 | R ¹ | R ² | Z | R ³ | -NSO ₂ -R ⁵ |
|----|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -CH ₂ - | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 2 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₂ - | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 3 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 4 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | H | 3-NHSO ₂ CH ₃ |
| 5 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | H | 4-NHSO ₂ CH ₃ |
| 6 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-NHSO ₂ C ₂ H ₅ |
| 7 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-NHSO ₂ C ₃ H ₇ |
| 8 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-NHSO ₂ CF ₃ |
| 9 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-NHSO ₂ -  |
| 10 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-NHSO ₂ -  |
| 11 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-N(CH ₃)SO ₂ CH ₃ |
| 12 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | 5-F | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 13 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | 4-Cl | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 14 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | 5-Cl | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 15 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | 3-CH ₃ | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 16 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | 4-CH ₃ | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 17 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | 5-CH ₃ | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 18 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | 4-OCH ₃ | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 19 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH-CH ₂ -CH ₂ - CH ₃) | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |

【表 2】

【表 3】

【0026】

【表 3】

9

| | | | | | |
|----|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------|
| 20 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -CH ₂ -CH-CH ₂ - CH ₃ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 21 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -CH ₂ -CH ₂ -CH- CH ₃ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 22 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₄ - | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 23 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -(D体) | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 24 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -(L体) | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 25 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -CH ₂ -C≡C-CH ₂ - CH ₃ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 26 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -C-CH ₂ -CH ₂ - CH ₃ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 27 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -CH ₂ -C-CH ₂ - CH ₃ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 28 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₅ - | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 29 | C ₆ H ₅ | 4-FC ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 30 | C ₆ H ₅ | 2,4-F ₂ C ₆ H ₃ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 31 | C ₆ H ₅ | 2-ClC ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 32 | C ₆ H ₅ | 4-ClC ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 33 | C ₆ H ₅ | 3-CF ₃ C ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 34 | C ₆ H ₅ | 4-CF ₃ C ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 35 | C ₆ H ₅ | 2-CH ₃ C ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 36 | C ₆ H ₅ | 3-CH ₃ C ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 37 | C ₆ H ₅ | 4-CH ₃ C ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 38 | C ₆ H ₅ | 4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 39 | C ₆ H ₅ | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 40 | 4-FC ₆ H ₄ | 4-FC ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 41 | 4-ClC ₆ H ₄ | 4-ClC ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 42 | 4-CH ₃ C ₆ H ₄ | 4-CH ₃ C ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |

10

(7)

| | | | | |
|----|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---|-------------------------------------|
| 43 | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 44 | 3-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 45 | 3-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 46 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 47 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 48 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 49 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 50 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 4-ClC ₆ H ₄ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 51 | 3-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 52 | 3-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 53 | 3-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 54 | 3-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 55 | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 56 | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 57 | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 58 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 59 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 60 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 61 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 62 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 63 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 64 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 65 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |

[0027]

[表4]

(8)

13

| | | | | |
|----|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---|-------------------------------------|
| 66 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 67 | 3-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 68 | 3-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 69 | 3-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 70 | 3-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 71 | 3-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 72 | 3-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 73 | 3-CH ₃ OC ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 74 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 75 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 76 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 77 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 78 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 79 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 80 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 81 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 3-CH ₃ OC ₆ H ₄ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 82 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 3-CH ₃ OC ₆ H ₄ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 83 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 3-CH ₃ OC ₆ H ₄ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 84 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 3-CH ₃ OC ₆ H ₄ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 85 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 3-CH ₃ OC ₆ H ₄ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 86 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 3-CH ₃ OC ₆ H ₄ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |

[0028]

[表5]

15

| | | | | | |
|-----|--------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------|
| 87 | 2-フェニル | 3-フェニル | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 88 | 3-フェニル | 3-フェニル | $-(\text{CH}_2)_2^-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 89 | 3-フェニル | 3-フェニル | $-(\text{CH}_2)_3^-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 90 | 3-フェニル | 3-フェニル | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 91 | 3-フェニル | 3-フェニル | $-(\text{CH}_2)_4^-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 92 | 3-フェニル | 3-フェニル | $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[(\text{E})\text{体}]$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 93 | 3-フェニル | 3-フェニル | $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[(\text{Z})\text{体}]$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 94 | 3-フェニル | 3-フェニル | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 95 | 3-フェニル | 3-フェニル | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 96 | 2-フェニル | 2-フェニル | $-(\text{CH}_2)_2^-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 97 | 2-フェニル | 2-フェニル | $-(\text{CH}_2)_3^-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 98 | 2-フェニル | 2-フェニル | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 99 | 2-フェニル | 2-フェニル | $-(\text{CH}_2)_4^-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 100 | 2-フェニル | 2-フェニル | $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[(\text{E})\text{体}]$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 101 | 2-フェニル | 2-フェニル | $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[(\text{Z})\text{体}]$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 102 | 2-フェニル | 2-フェニル | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 103 | 3-フェニル | 3-フェニル | $-(\text{CH}_2)_2^-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 104 | 3-フェニル | 3-フェニル | $-(\text{CH}_2)_3^-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 105 | 3-フェニル | 3-フェニル | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |

[0029]

[表6]

17

| | | | | | |
|-----|--------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------|
| 106 | 3-フェニル | 3-フェニル | $-(\text{CH}_2)_4^-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 107 | 3-フェニル | 3-フェニル | $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[(\text{E})\text{体}]$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 108 | 3-フェニル | 3-フェニル | $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[(\text{Z})\text{体}]$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 109 | 3-フェニル | 3-フェニル | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 110 | 2-フェニル | 2-フェニル | $-(\text{CH}_2)_2^-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 111 | 2-フェニル | 2-フェニル | $-(\text{CH}_2)_3^-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 112 | 2-フェニル | 2-フェニル | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 113 | 2-フェニル | 2-フェニル | $-(\text{CH}_2)_4^-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 114 | 2-フェニル | 2-フェニル | $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[(\text{E})\text{体}]$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 115 | 2-フェニル | 2-フェニル | $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[(\text{Z})\text{体}]$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 116 | 2-フェニル | 2-フェニル | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 117 | 2-フェニル | 3-フェニル | $-(\text{CH}_2)_2^-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 118 | 2-フェニル | 3-フェニル | $-(\text{CH}_2)_3^-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 119 | 2-フェニル | 3-フェニル | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 120 | 2-フェニル | 3-フェニル | $-(\text{CH}_2)_4^-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 121 | 2-フェニル | 3-フェニル | $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[(\text{E})\text{体}]$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 122 | 2-フェニル | 3-フェニル | $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[(\text{Z})\text{体}]$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 123 | 2-フェニル | 3-フェニル | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 124 | 3-フェニル | 2-フェニル | $-(\text{CH}_2)_2^-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 125 | 3-フェニル | 2-フェニル | $-(\text{CH}_2)_3^-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 126 | 3-フェニル | 2-フェニル | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |

[0030]

[表7]

| | | | | | |
|-----|-------|--------|------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------|
| 127 | 3-エチル | 2-フェニル | $-(CH_2)_4-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 128 | 3-エチル | 2-フェニル | $-CH_2-CH=CH-CH_2-(B)体$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 129 | 3-エチル | 2-フェニル | $-CH_2-CH=CH-CH_2-(Z)体$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 130 | 3-エチル | 2-フェニル | $\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -C-CH_2-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 131 | 3-エチル | 3-フェニル | $-(CH_2)_2-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 132 | 3-エチル | 3-フェニル | $-(CH_2)_3-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 133 | 3-エチル | 3-フェニル | $-CH-CH_2-CH_2-$ $ $ CH_3 | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 134 | 3-エチル | 3-フェニル | $-(CH_2)_4-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 135 | 3-エチル | 3-フェニル | $-CH_2-CH=CH-CH_2-(B)体$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 136 | 3-エチル | 3-フェニル | $-CH_2-CH=CH-CH_2-(Z)体$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 137 | 3-エチル | 3-フェニル | $\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -C-CH_2-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 138 | 4-エチル | 2-フェニル | $-(CH_2)_2-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 139 | 4-エチル | 2-フェニル | $-(CH_2)_3-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 140 | 4-エチル | 2-フェニル | $-CH-CH_2-CH_2-$ $ $ CH_3 | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 141 | 4-エチル | 2-フェニル | $-(CH_2)_4-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 142 | 4-エチル | 2-フェニル | $-CH_2-CH=CH-CH_2-(B)体$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 143 | 4-エチル | 2-フェニル | $-CH_2-CH=CH-CH_2-(Z)体$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 144 | 4-エチル | 2-フェニル | $\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -C-CH_2-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 145 | 4-エチル | 3-フェニル | $-(CH_2)_2-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 146 | 4-エチル | 3-フェニル | $-(CH_2)_3-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 147 | 4-エチル | 3-フェニル | $-CH-CH_2-CH_2-$ $ $ CH_3 | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |

【0031】

【表8】

| | | | | | |
|-----|-------|--------|------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------|
| 148 | 4-エチル | 3-フェニル | $-(CH_2)_4-$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 149 | 4-エチル | 3-フェニル | $-CH_2-CH=CH-CH_2-(B)体$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 150 | 4-エチル | 3-フェニル | $-CH_2-CH=CH-CH_2-(Z)体$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |
| 151 | 4-エチル | 3-フェニル | $\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -C-CH_2-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$ | H | 2-NHSO ₂ CH ₃ |

【0032】一般式(I)のビペリジン誘導体の薬理学的 10 【0033】また、一般式(I)のR'が水系のほあいナに許容される塩も本発明に含まれる。これらの塩としては、フッ化水系酸塩、塩酸塩、臭化水系酸塩、ヨウ化水系酸塩などのハロゲン化水系酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩などの無機酸塩、メタン

スルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタセンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのアールスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩などの有機酸塩およびグリシン塩、アラニン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などのアミノ酸塩などがあげられる。

【0034】また一般式(II)および(III)で示される本発明のビペリジン誘導体の具体例としては、一般式(II)および(III)中のR'、R'、2およびR'がそれぞれ下記の表2に示す基であるビペリジン誘導体であられるが、本発明はこれらの例示化合物に限定されるものではない。

【0035】

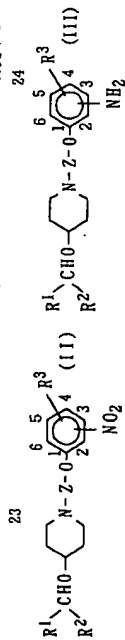


表 2

| 番号 | R ¹ | R ² | Z | R ³ | (11)-NO ₂ および (11)-NH ₂ の置換位置 |
|----|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------|
| 1 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -CH ₂ - | H | 2- |
| 2 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₂ - | H | 2- |
| 3 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2- |
| 4 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | H | 3- |
| 5 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | H | 4- |
| 6 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | 5-F | 2- |
| 7 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | 4-Cl | 2- |
| 8 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | 3-CH ₃ | 2- |
| 9 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | 4-CH ₃ | 2- |
| 10 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | 5-CH ₃ | 2- |
| 11 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | 4-OCH ₃ | 2- |
| 12 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -CH-CH ₂ -CH ₂ - CH ₃ | H | 2- |
| 13 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -CH ₂ -CH-CH ₂ - CH ₃ | H | 2- |
| 14 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -CH ₂ -CH ₂ -CH- CH ₃ | H | 2- |
| 15 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₄ - | H | 2- |
| 16 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -[(E)/体] | H | 2- |
| 17 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -[(Z)/体] | H | 2- |
| 18 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -CH ₂ -C≡C-CH ₂ - | H | 2- |

[0036]

25

26

| | | | | | |
|----|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 19 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | CH ₃ -C-CH ₂ -CH ₂ - CH ₃ | H | 2- |
| 20 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | CH ₃ -CH ₂ -C-CH ₂ - CH ₃ | H | 2- |
| 21 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₅ - | H | 2- |
| 22 | C ₆ H ₅ | 4-FC ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2- |
| 23 | C ₆ H ₅ | 2,4-F ₂ C ₆ H ₃ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2- |
| 24 | C ₆ H ₅ | 2-ClC ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2- |
| 25 | C ₆ H ₅ | 4-ClC ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2- |
| 26 | C ₆ H ₅ | 3-CF ₃ C ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2- |
| 27 | C ₆ H ₅ | 4-CF ₃ C ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2- |
| 28 | C ₆ H ₅ | 2-CH ₃ C ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2- |
| 29 | C ₆ H ₅ | 3-CH ₃ C ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2- |
| 30 | C ₆ H ₅ | 4-CH ₃ C ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2- |
| 31 | C ₆ H ₅ | 4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2- |
| 32 | C ₆ H ₅ | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2- |
| 33 | 4-FC ₆ H ₄ | 4-FC ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2- |
| 34 | 4-ClC ₆ H ₄ | 4-ClC ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2- |
| 35 | 4-CH ₃ C ₆ H ₄ | 4-CH ₃ C ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2- |
| 36 | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2- |
| 37 | シロキサン | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2- |
| 38 | シロキサン | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2- |
| 39 | 2-エチル | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ - | H | 2- |
| 40 | 2-エチル | C ₆ H ₅ | -CH-CH ₂ -CH ₂ - CH ₃ | H | 2- |
| 41 | 2-エチル | C ₆ H ₅ | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -[(E)体] | H | 2- |
| 42 | 2-エチル | C ₆ H ₅ | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -[(Z)体] | H | 2- |

[0037]

[表 11]

31

| | | | | |
|-----|--------|--------|---|----|
| 87 | 3-フェニル | 3-フェニル | H | 2- |
| 88 | 3-フェニル | 3-フェニル | H | 2- |
| 89 | 2-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |
| 90 | 2-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |
| 91 | 2-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |
| 92 | 2-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |
| 93 | 2-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |
| 94 | 2-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |
| 95 | 2-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |
| 96 | 3-フェニル | 3-フェニル | H | 2- |
| 97 | 3-フェニル | 3-フェニル | H | 2- |
| 98 | 3-フェニル | 3-フェニル | H | 2- |
| 99 | 3-フェニル | 3-フェニル | H | 2- |
| 100 | 3-フェニル | 3-フェニル | H | 2- |
| 101 | 3-フェニル | 3-フェニル | H | 2- |
| 102 | 3-フェニル | 3-フェニル | H | 2- |
| 103 | 2-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |
| 104 | 2-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |
| 105 | 2-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |

[0 0 4 0]

[表 1 4]

33

| | | | | |
|-----|--------|--------|---|----|
| 106 | 2-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |
| 107 | 2-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |
| 108 | 2-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |
| 109 | 2-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |
| 110 | 2-フェニル | 3-フェニル | H | 2- |
| 111 | 2-フェニル | 3-フェニル | H | 2- |
| 112 | 2-フェニル | 3-フェニル | H | 2- |
| 113 | 2-フェニル | 3-フェニル | H | 2- |
| 114 | 2-フェニル | 3-フェニル | H | 2- |
| 115 | 2-フェニル | 3-フェニル | H | 2- |
| 116 | 2-フェニル | 3-フェニル | H | 2- |
| 117 | 3-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |
| 118 | 3-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |
| 119 | 3-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |
| 120 | 3-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |
| 121 | 3-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |
| 122 | 3-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |
| 123 | 3-フェニル | 2-フェニル | H | 2- |
| 124 | 3-フェニル | 3-フェニル | H | 2- |
| 125 | 3-フェニル | 3-フェニル | H | 2- |
| 126 | 3-フェニル | 3-フェニル | H | 2- |

[0 0 4 1]

[表 1 5]

【0061】反応温度は室温～溶媒の沸点の範囲から、また反応時間は0.5～100時間の範囲から適宜選択すればよい。

【0062】製法B

一般式(II)で示される化合物を不活性溶媒中で還元反応させることにより、目的とする一般式(III)で示される化合物を製造することができる。

【0063】本反応は、ニトロ基をアミノ基に変換する慣用の手段のいずれを用いることができるが、銅、亜鉛、鉄などの金属を用いて中性～弱酸性で反応を行なうのが好ましく、たとえば、亜鉛と塩化カルシウムあるいは鉄と酢酸などの組合せを用いる方法があげられる。

【0064】本反応で使用する不活性溶媒としては、この種の反応を著しく阻害しないものであればよく制限されないが、たとえば水、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの有機溶媒と水の混合物などが好ましい。

【0065】反応温度は室温～溶媒の沸点の範囲から、また反応時間は0.5～100時間の範囲から適宜選択すればよい。

【0066】製法C

一般式(III)で示される化合物と一般式(IX)で示される化合物を塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させることにより、目的とする一般式(IIa)で示される化合物を製造することができる。

【0067】本反応で使用する不活性溶媒としては、この種の反応を著しく阻害しないものであればよく制限されないが、たとえばアセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ベンゼン、ピリジンなどが好ましい。

【0068】使用される塩基としては、通常、塩基として作用するものであればよく限定されないが、たとえば、トリエチルアミン、ピリジンなどの第3級アミンの有機塩基が好ましい。

【0069】本反応は一般式(III)で示される化合物1モルに対して、一般式(IX)で示される化合物1～1.5モル使用する。

【0070】塩基の量は一般式(III)で示される化合物に対して、等モル以上使用する。反応温度は通常、冷却または室温で行われ、反応時間は数分～10時間の範囲から適宜選択すればよい。

【0071】製法D

一般式(IIa)で示される化合物と一般式(X)で示される化合物を塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させることにより、目的とする一般式(IIb)で示される化合物を製造することができる。

【0072】本反応で使用する不活性溶媒としては、この種の反応を著しく阻害しないものであればよく制限

定されないが、たとえばメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどが好ましい。

【0073】使用される塩基としては、たとえば水素化ナトリウム、ナトリウムアミドまたはナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属のアルコールなどの無機塩基が好ましい。

【0074】本反応は一般式(IIa)で示される化合物1モルに対して、一般式(X)で示される化合物1～2モル使用する。

【0075】塩基の量は一般式(IIa)で示される化合物1モルに対して、1～1.5モル使用する。

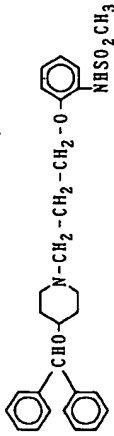
【0076】反応温度は0℃～溶媒の沸点の範囲から、また反応時間は0.5～100時間の範囲から適宜選択すればよい。

【0077】上記の製法A～Dで製造される目的化合物は、いずれも市況により、単離、精製すればよい。

【0078】また、製法A-2、A-3、BおよびCで製造される目的化合物は、反応化合物の種類、反応条件または単離、精製の条件により、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩の形でえられることがある。

【0079】このような塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基またはその水溶液を加え、炭酸ナトリウムを生成し、目的とする遊離化合物を製造することができる。

【0080】このようにしてえられ一般式(II)のベ



【0087】(a) ジフェニルメチルプロピル2,1g、4-ヒドロキシ-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン28.0gおよびトリエチルアミン30.4gをメチルイソブチルケトン270mlに溶解し、攪拌下、15時間加熱回流した。冷却、反応液を水で洗浄し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-クロロホルム(1:50)で溶出し、油状の4-ジフェニルメチル-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン33.9gを得た。

【0088】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.63～2.21(8H, m), 2.51(2H, t), 2.77(2H, m), 3.43(1H, m), 15(2H, t), 5.52(1H, s), 6.95～7.34(13H, m), 7.81(1H, d)

(b) 上記(a)でえられたニトロ化合物20.0g、亜鉛58.0g、塩化カルシウム9.0g、エタノール600mlおよび水160mlの混合物を攪拌下、2時間加熱回流した。濾過後、濾液を濃縮し、水を加えて酢酸エチル抽出を行ない50

リジン誘導体は、アレキギー反応による化学変換物質の逆抑制作用と抗ヒスタミン作用を合わせ持つため、すぐれた抗アレキギー作用を有しており、アレキギー性の喘息、皮膚炎、鼻炎、胃腸炎、春季カタル、アレルギー性結膜炎などの各種アレルギー性疾患の予防および治療にすぐれた効果を示す。

【0081】また、一般式(II)のピペリジン誘導体は、狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患の治療にも有効である。

【0082】本発明のピペリジン誘導体はそれ自体単独あるいは公知の製剤方法を利用して各種の剤形にして用いることができる。たとえば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの経口剤や、注射剤、点眼剤、点鼻剤、軟膏剤、坐剤などの非経口剤に用いることができる。

【0083】投与量は患者の症状、年齢、体重、治療効果、投与方法、投与期間により異なるが、通常経口投与の場合は成人1日当り、0.1～200mgの投与範囲で投与するのが好適である。

【0084】以下に実施例をあげて本発明の化合物および製造法をさらに詳しく説明するが本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

【0085】実施例1

4-ジフェニルメチル-1-[3-(2-メタンсульホニルプロピル)ピペリジン]プロピル [3-(2-メタンсульホニルプロピル)ピペリジン]の製造

有機層を水洗した。減圧下に溶媒を留去し74-ジフェニルメチル-1-[3-(2-アミノプロピル)ピペリジン]プロピルを得た。

【0089】融点: 86～88℃ (n-ヘキサンから再結晶) ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.63～2.07(8H, m), 2.13(2H, br t), 2.50(2H, t), 2.77(2H, m), 3.44(1H, m), 3.83(2H, br s), 4.02(2H, t), 5.52(1H, s), 6.62～6.83(4H, m), 7.18～7.42(10H, m)

(c) 上記(b)でえられたアミノ化合物5.5gをピリジン25mlに溶解し、室温下、メタンсульホニルクロロリド10.8gを滴下し、1時間攪拌した。反応液を氷水中へ注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水洗後、酢酸エチルを留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-クロロホルム(1:50)で溶出し、油状の4-ジフェニルメチル-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン2.1gを得た。

【0090】融点: 106～107℃ (エタノールから再結晶)

¹H-NMR (CDCl₃,) δ 値: 1.68~1.82(2H, m), 1.84~2.04(4H, m), 2.17(2H, br t), 2.48(2H, t), 2.76(2H, m), 2.94(3H, s), 3.46(1H, m), 4.08(2H, t), 5.52(1H, s), 6.89~7.55(14H, m)

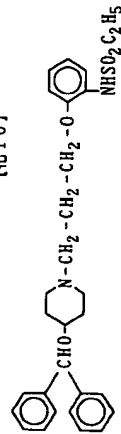
実施例2

4-ジフェニルホルムエチル- [3- (2-メタンズルホニルアミノフェニル) プロピル] ビベリジンの製造
実施例1(c) でえられた4-ジフェニルホルムエチル- [3- (2-メタンズルホニルアミノフェニル) プロピル] ビベリジン0.50gをエタノール20mlに溶解し、冷却後、下、36%塩酸0.13mlを滴下した。減圧乾固し、残留物をイソプロピルアルコールより再結晶して、精製化合物、49gをえた。

[0091] 融点: 180 ~ 182 °C

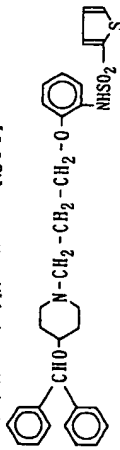
実施例3

[0091] 融点: 180 ~ 182 °C



[0094] 実施例1(b) でえられた4-ジフェニルホルムエチル- [3- (2-アミノフェニル) プロピル] ビベリジンとエタノールホルムクロリドを用いて、実施例1(c) と同様の方法で精製化合物をえた。

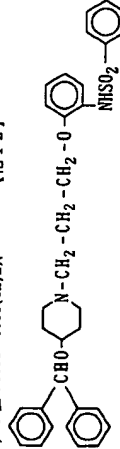
[0095] ¹H-NMR (CDCl₃,) δ 値: 1.32(3H, t), 1.67~1.82(2H, m), 1.83~2.04(4H, m), 2.07~2.26(2H, m), 2.47(2H, t), 2.75(2H, m), 3.06(2H, q), 3.46(2H, m), 4.08(2H, t), 5.52(1H, s), 6.88~7.58(14H, m)



[0097] 実施例1(b) でえられた4-ジフェニルホルムエチル- [3- (2-アミノフェニル) プロピル] ビベリジンと2-チオフェンホルムクロリドを用いて、実施例1(c) と同様の方法で精製化合物をえた。

[0098] 融点: 119 ~ 120 °C (エタノールから再結晶)

¹H-NMR (CDCl₃,) δ 値: 1.68~1.98(6H, m),



[0100] 実施例1(b) でえられた4-ジフェニルホルムエチル- [3- (2-アミノフェニル) プロピル] ビベリジン1.0gをピリジン25mlに溶解し、室温下、ベンゼン

50

4-ジフェニルホルムエチル- [3- (2-メタンズルホニルアミノフェニル) プロピル] ビベリジンフマル酸塩の製造

実施例1(c) でえられた4-ジフェニルホルムエチル- [3- (2-メタンズルホニルアミノフェニル) プロピル] ビベリジン1.0gをエタノール40mlに溶解し、ついでフマル酸0.234gを溶解した。減圧乾固し、残留物をイソプロピルアルコールより再結晶して、精製化合物、98gをえた。

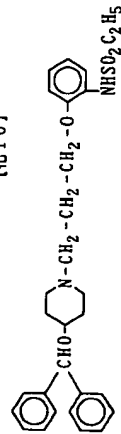
[0092] 融点: 179.5 ~ 181 °C

実施例4

4-ジフェニルホルムエチル- [3- (2-エタンズルホニルアミノフェニル) プロピル] ビベリジンの製造

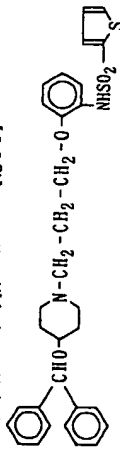
[0093]

[化10]



[0094] 実施例1(b) でえられた4-ジフェニルホルムエチル- [3- (2-アミノフェニル) プロピル] ビベリジンとエタノールホルムクロリドを用いて、実施例1(c) と同様の方法で精製化合物をえた。

[0095] ¹H-NMR (CDCl₃,) δ 値: 1.32(3H, t), 1.67~1.82(2H, m), 1.83~2.04(4H, m), 2.07~2.26(2H, m), 2.47(2H, t), 2.75(2H, m), 3.06(2H, q), 3.46(2H, m), 4.08(2H, t), 5.52(1H, s), 6.88~7.58(14H, m)



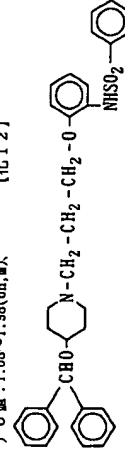
2.26(2H, m), 2.43(2H, t), 2.76(2H, m), 3.48(1H, m), 3.86(2H, t), 5.52(1H, s), 6.76~7.63 (17H, m)

実施例6

4-ジフェニルホルムエチル- [3- (2-ベンゼンズルホニルアミノフェニル) プロピル] ビベリジンの製造

[0099]

[化12]



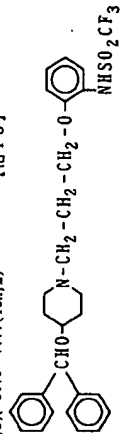
スルホニルクロリド0.51gを滴下し、30分攪拌した。反応液を氷水中へ注ぎ、クロロホルムで抽出し、水洗後、クロロホルムを留去した。残留物をシリカゲルカラム

50

ロマトグラフィーに付し、酢酸エチル- クロロホルム (1:1) で溶出して精製化合物、79gをえた。

[0101] 融点: 131 ~ 132 °C

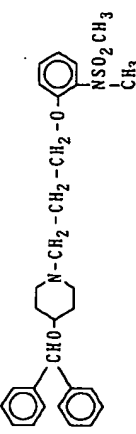
¹H-NMR (CDCl₃,) δ 値: 1.66~1.98(6H, m), 2.15(2H, br t), 2.35(2H, t), 2.73(2H, m), 3.46(1H, m), 3.78(2H, t), 5.53(1H, s), 6.70~7.77(19H, m)



[0103] 実施例1(b) でえられた4-ジフェニルホルムエチル- [3- (2-アミノフェニル) プロピル] ビベリジン1.0gおよびトリエタールミン0.32gをジクロロメタン25mlに溶解し、-78°Cで無水トリフルオロメタンスルホン酸0.71gを滴下し、1時間攪拌した。反応液を水洗浄し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をジクロロメタン- 酢酸エチルから再結晶して精製化合物、98gをえた。

[0104] 融点: 190 °C以上

¹H-NMR (CDCl₃,) δ 値: 1.89~2.20(6H, m),



[0106] 実施例1(c) でえられた4-ジフェニルホルムエチル- [3- (2-メタンズルホニルアミノフェニル) プロピル] ビベリジン1.0gをH₂N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解し、氷浴下、水酸化ナトリウム 60%, 100ml) 0.14gを加えて30分間攪拌した。ついで、ヨウ化メチル0.40gを加えて室温下、1時間攪拌した。反応液を氷水中へ注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水洗後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出して精製化合物、81gをえた。

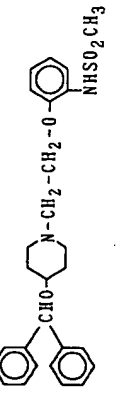
[0107] ¹H-NMR (CDCl₃,) δ 値: 1.68~1.84(2H, m), 1.87~2.09(4H, m), 2.20(2H, m), 2.54(2H, t), 2.78(2H, m), 2.92(3H, s), 3.25(3H, s), 3.47(1H, m), 4.08(2H, t), 5.52(1H, s), 6.91~7.00(2H, m), 7.20~7.41(12H, m)

実施例9

4-ジフェニルホルムエチル- [2- (2-メタンズルホニルアミノフェニル) エチル] ビベリジンの製造

[0108]

[化15]



[0109] (a) ジフェニルホルムエチル- [2- (2-ニトロフェニル) エチル] ビベリジンを用いて、実施例1(a) と同様の方法で油状の4-ジフェニルホルムエチル- [2- (2-ニトロフェニル) エチル] ビベリジンを得た。

[0110] ¹H-NMR (CDCl₃,) δ 値: 1.65~1.80(2H, m), 1.83~1.97(2H, m), 2.31(2H, m), 2.78~2.93(4H, m), 3.44(1H, m), 4.21(2H, t), 5.52(1H, s), 6.96~7.53(19H, m), 7.81(1H, dd)

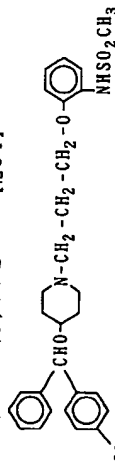
(b) 上記(a) でえられたニトロ化合物を用いて、実施例1(b) と同様の方法で4-ジフェニルホルムエチル- [2- (2-アミノフェニル) エチル] ビベリジンを得た。

50

(27)

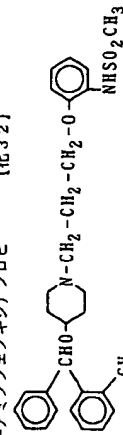
【0137】

実施例25

4-[(4-クロロフェニル)-(フェニルメトキシ)-1-
[3-(2-メタンスルホニルホルミルアミノフェノキシ)プロピ
ル]ビベリジンの製造

[0188] (a) 4-[(4-クロロフェニル)-(フェニル
メトキシ)ビベリジンと1-クロロ-3-(2-ニトロフェ
ニル)プロパンを用いて、実施例1(c)と同様の方法で
油状の4-[(4-クロロフェニル)-(フェニルメトキシ)
-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ビベリジン
をえた。
[0189] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.60~
1.77(2H, m), 1.86(2H, m), 1.98(2H, q, int), 2.13(2H, br
t), 2.51(2H, t), 2.76(2H, m), 3.41(1H, m), 4.15(2H,
t), 5.48(1H, s), 6.94~7.53(12H, m), 7.80(1H, dd)
(b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1
(b)と同様の方法で、4-[(4-クロロフェニル)-(フェニ
ルメトキシ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピ
ル]ビベリジンの製造

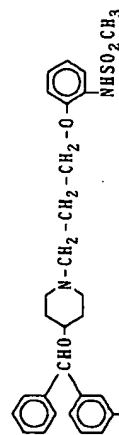
[0191] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.63~
1.79(2H, m), 1.81~2.02(4H, m), 2.16(2H, br t), 2.47
(2H, t), 2.75(2H, m), 2.94(3H, s), 3.43(1H, m), 4.08(2
H, t), 5.48(1H, s), 6.89~7.37(12H, m), 7.52(1H, dd)
実施例26
4-[(2-メチルフェニル)-(フェニルメトキシ)-1-
[3-(2-メタンスルホニルホルミルアミノフェノキシ)プロピ
ル]ビベリジンの製造



[0193] (a) 4-[(2-メチルフェニル)-(フェニル
メトキシ)ビベリジンと1-クロロ-3-(2-ニトロフェ
ニル)プロパンを用いて、実施例1(c)と同様の方法で
油状の4-[(2-メチルフェニル)-(フェニルメトキシ)
-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ビベリジン
をえた。
[0194] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.58~
2.20(2H, m), 2.25(3H, s), 2.50(2H, t), 2.77(2H, m), 3.
41(1H, m), 4.15(2H, t), 5.69(1H, s), 6.93~7.57(12H,
m), 7.81(1H, dd)
(b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1
(b)と同様の方法で、4-[(2-メチルフェニル)-(フェニ
ルメトキシ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピ
ル]ビベリジンの製造

実施例27

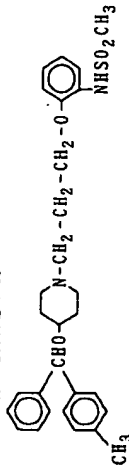
4-[(3-メチルフェニル)-(フェニルメトキシ)-1-
[3-(2-メタンスルホニルホルミルアミノフェノキシ)プロピ
ル]ビベリジンの製造
[0197]
[化33]



[0198] (a) 4-[(3-メチルフェニル)-(フェニル
メトキシ)ビベリジンと1-クロロ-3-(2-ニトロフェ
ニル)プロパンを用いて、実施例1(c)と同様の方法で
油状の4-[(3-メチルフェニル)-(フェニルメトキシ)

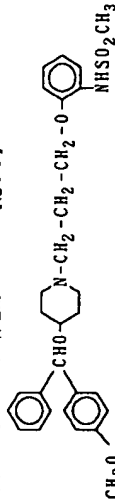
-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ビベリジン
をえた。
[0199] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.63~
1.80(2H, m), 1.83~2.07(4H, m), 2.17(2H, m), 2.32(3H,
s), 2.54(2H, t), 2.79(2H, m), 3.44(1H, m), 4.16(2H,
t), 5.48(1H, s), 6.95~7.54(12H, m), 7.81(1H, dd)
(b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1
(b)と同様の方法で、4-[(3-メチルフェニル)-(フェニ
ルメトキシ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピ
ル]ビベリジンの製造

[0200] (c) 上記(b) でえられたアミノ体を用い
て、実施例1(c)と同様の方法で標置化合物をえた。
[0201] (c) 上記(b) でえられたアミノ体を用い
て、実施例1(c)と同様の方法で標置化合物をえた。
[化34]



[0203] (a) 4-[(4-メチルフェニル)-(フェニル
メトキシ)ビベリジンと1-クロロ-3-(2-ニトロフェ
ニル)プロパンを用いて、実施例1(c)と同様の方法で
油状の4-[(4-メチルフェニル)-(フェニルメトキシ)
-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ビベリジン
をえた。
[0204] (b) 上記(a) でえられたニトロ体を用い
て、実施例1(b)と同様の方法で、4-[(4-メチルフェニ
ル)-(フェニルメトキシ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)
プロピル]ビベリジンの製造

[0205] (c) 上記(b) でえられたアミノ体を用い
て、実施例1(c)と同様の方法で標置化合物をえた。
[化35]



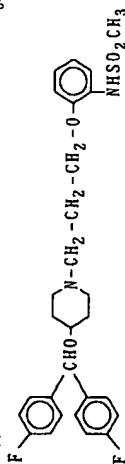
[0208] (a) 4-[(4-メチルフェニル)-(フェニ
ルメトキシ)ビベリジンと1-クロロ-3-(2-ニトロフェ
ニル)プロパンを用いて、実施例1(c)と同様の方法
で油状の4-[(4-メチルフェニル)-(フェニルメトキシ)
-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ビベリ
ジンをえた。
[0209] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.58~
1.78(2H, m), 1.86(2H, m), 1.98(2H, q, int), 2.12(2H, br
t), 2.50(2H, t), 2.76(2H, m), 3.41(1H, m), 3.78(3H,
s), 4.15(2H, t), 5.48(1H, s), 6.80~7.54(12H, m), 7.
81(1H, dd)
(b) 上記(a) でえられたニトロ体を用いて、実施例1
(b)と同様の方法で、4-[(4-メチルフェニル)-(フェ
ニルメトキシ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピ

ル]ビベリジンをえた。
[0210] (c) 上記(b) でえられたアミノ体を用い
て、実施例1(c)と同様の方法で標置化合物をえた。
[0211] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.63~
1.80(2H, m), 1.82~2.03(4H, m), 2.16(2H, br t), 2.
(2H, t), 2.76(2H, m), 2.94(3H, s), 3.44(1H, m), 3.78(3
H, s), 4.08(2H, t), 5.48(1H, s), 6.79~7.38(12H, m),
7.52(1H, d)
実施例30
4-ジ-(4-フルオロフェニル)メトキシ-1-[3-(2-メタ
ンスルホニルホルミルアミノフェノキシ)プロピル]ビベリジン
の製造

[0212]
[化36]

[0201] ¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.65~
1.81(2H, m), 1.83~2.03(4H, m), 2.16(2H, br t), 2.32
(3H, s), 2.48(2H, t), 2.76(2H, m), 2.94(3H, s), 3.45(1
H, m), 4.08(2H, t), 5.48(1H, s), 6.90~7.38(12H, m),
7.51(1H, d)
実施例28
4-[(4-メチルフェニル)-(フェニルメトキシ)-1-
[3-(2-メタンスルホニルホルミルアミノフェノキシ)プロピ
ル]ビベリジンの製造

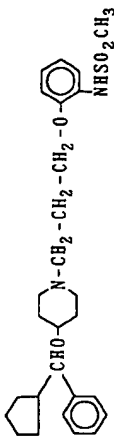
[0202]
[化34]



【0213】(a) ジ(4-フルオロフェニル)メチルクロリドと4-ヒドロキシ-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンを用いて、実施例1(a)と同様の方法で油状の4-ジ(4-フルオロフェニル)メトキシ-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。

【0214】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.54~1.77(2H, m), 1.80~1.94(2H, m), 1.99(2H, quint), 2.12(2H, m), 2.52(2H, t), 2.75(2H, m), 3.38(1H, m), 4.15(2H, t), 5.47(1H, s), 6.90~7.14(6H, m), 7.20~7.35(4H, m), 7.50(1H, t), 7.82(1H, d)

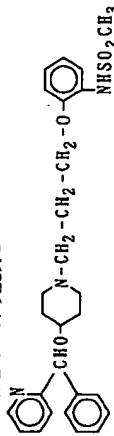
(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-ジ(4-フルオロフェニル)メトキシ-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリジン20



【0218】(a) シクロペンチル-フェニルメチルクロリド2.92g、4-ヒドロキシ-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン2.80gおよびN,N-ジメチルピロエチルアミン1.94gをメチルイソブチルケトン35mlに溶解し、攪拌下、72時間加熱還流した。冷後、反応液を水で洗浄し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-エタノール-ジクロロメタン(1:1:1)で溶出して油状の4-(シクロペンチル-フェニルメトキシ)-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン20.88gをえた。

【0219】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.00~1.72(1H, m), 1.78~2.20(6H, m), 2.50(2H, t), 2.60~2.80(2H, m), 3.19(1H, m), 4.05(1H, d), 4.15(2H, t), 6.95~7.56(8H, m), 7.81(1H, dd)

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1



【0223】(a) フェニル-2-ピリジルメタノール6.74g、4-ヒドロキシ-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロ

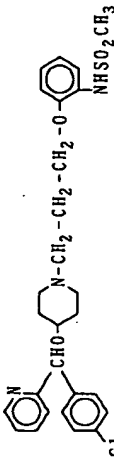
ピル]ピペリジン7.85g、濃硫酸1.0gおよびトルエン15mlの混合物を120℃で4時間攪拌した。冷後、反応液

を水中へ注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にして、トルエンで抽出した。水洗後、減圧下にトルエンを留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-エタノール-ジクロロメタン(1:1:1)で溶出して油状の4-(フェニル-2-ピリジルメトキシ)-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン3.87gをえた。

【0224】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.60~2.05(6H, m), 2.14(2H, m), 2.51(2H, t), 2.75(2H, m), 3.47(1H, m), 4.15(2H, t), 5.64(1H, s), 6.92~7.87(12H, m), 8.51(1H, dd)

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(フェニル-2-ピリジルメトキシ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。

【0225】(c) 上記(b)でえられたアミノ体2.0gおよびピリジン1.1gをジクロロメタン25mlに溶解し、水

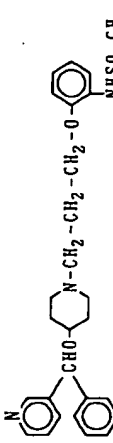


【0228】(a) (4-クロロフェニル)-2-ピリジルメタノールと4-ヒドロキシ-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンを用いて、実施例2(a)と同様の方法で油状の4-(4-クロロフェニル)-2-ピリジルメトキシ)-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。

【0229】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.60~2.30(8H, m), 2.56(2H, m), 2.79(2H, m), 3.49(1H, m), 4.15(2H, t), 5.59(1H, s), 6.95~7.85(11H, m), 8.51(1H, d)

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(4-クロロフェニル)-2-ピリジルメトキシ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。

【0230】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ値: 1.60~2.3



【0233】(a) 4-(フェニル-3-ピリジルメトキシ)ピペリジンと1-クロロ-3-(2-ニトロフェノキシ)プロパンを用いて、実施例2(a)と同様の方法で油状の4-(フェニル-3-ピリジルメトキシ)-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。

【0234】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.60~

冷下、メタンスルホニルクロリド10.65gを添加し、1時間攪拌した。反応液を水中へ注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水洗後、酢酸エチルを留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エタノール-ジクロロメタン(1:5)で溶出して精製化合物1.76gをえた。

【0226】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.65~1.83(2H, m), 1.84~2.03(4H, m), 2.17(2H, m), 2.49(2H, t), 2.75(2H, m), 2.94(3H, s), 3.50(1H, m), 4.08(2H, t), 5.64(1H, s), 6.88~7.71(12H, m), 8.51(1H, dd)

実施例33

4-[(4-クロロフェニル)-2-ピリジルメトキシ]-1-[3-(2-メタンスルホニルアルミニウムフェノキシ)プロピル]ピペリジンの製造

【0227】

【化39】

0(8H, m), 2.57(2H, t), 2.76(2H, m), 3.49(1H, m), 3.82(2H, br s), 4.03(2H, t), 5.78(1H, s), 6.50~6.85(4H, m), 7.30~7.93(7H, m), 8.55(1H, dd)

(c) 上記(b)でえられたアミノ体を用いて、実施例2(c)と同様の方法で精製化合物をえた。

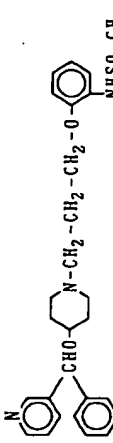
【0231】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.63~1.82(2H, m), 1.83~2.03(4H, m), 2.17(2H, m), 2.48(2H, t), 2.74(2H, m), 2.94(3H, s), 3.48(1H, m), 4.08(2H, t), 5.60(1H, s), 6.89~7.73(11H, m), 8.51(1H, br d)

実施例34

4-(フェニル-3-ピリジルメトキシ)-1-[3-(2-メタンスルホニルアルミニウムフェノキシ)プロピル]ピペリジンの製造

【0232】

【化40】



1.78(2H, m), 1.87(2H, m), 1.99(2H, quint), 2.15(2H, m), 2.52(2H, t), 2.76(2H, m), 3.44(1H, m), 4.16(2H, t), 5.55(1H, s), 6.90~7.86(11H, m), 8.49(1H, br d), 8.50(1H, br s)

(b) 上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-(フェニル-3-ピリジルメトキシ)

(35)

シ)-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ヒペリ
ジンをえた。

【0235】(c) 上記(b) でえられたアミノ体を用いて、実施例2(c)と同様の方法で縮重合物をえた。

[0.236] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 1.63~

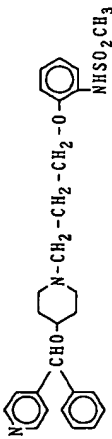
2.57(2H, m), 2.10~2.30(2H, m), 2.31(2H, br t), 2.76(2H, m), 2.95(3H, s), 3.48(1H, m), 4.09(2H, t), 5.55(1H, d), 5.82~7.62(1H, m), 8.50(1H, t), 8.90(1H, d).

N#Cc1ccccc1, 8.60 (1H, s), 6.87~7.67 (1H, m), 8.50 (1H, br d), 8.60 (1H,

C1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2C(=O)N3CCCCC3)N4CCCCC4

【0238】(a) 4- (フェニル-4- ヒリジル)メトキシ

ビペリジンと1-クロロ-3-(2-ニトロフェノキシ)プロ



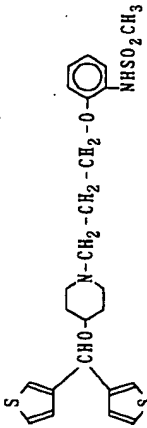
【0238】(a) 4- (フェニル-4- ヒリジル)メトキシ
ヒペリジンと1-クロロ-3- (2-ニトロフェノキシ) プロ

グルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-エタノール-ジクロロメタン(1:1:1)で溶出し、4-ジ(2-チエニル)-3-チエニルメトキシ-1- [3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン塩酸5.51gをえた。

【0284】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.95(2H, m), 2.18~2.48(4H, m), 2.97~3.23(6H, m), 3.81(1H, m), 4.26(2H, t), 5.78(1H, s), 6.82~7.60(9H, m), 7.84(1H, d)
上記でえられた塩酸塩を5%炭酸ナトリウム水溶液にて10m, 2.97(3H, s), 3.59(1H, m), 4.11(2H, t), 5.80(1H, s), 6.80~7.33(9H, m), 7.51(1H, dd)
実施例4
4-ジ(3-チエニル)メトキシ- [3-(2-メタンズルホニルアミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンの製造

【0285】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.60~1.80(2H, m), 1.81~2.28(6H, m), 2.53(2H, t), 2.77(2H, m), 3.51(1H, m), 4.16(2H, t), 5.81(1H, s), 6.83~7.56

【化50】



【0289】(a)ジ(3-チエニル)メチルクロリドと4-ヒドロキシ- [3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンを用いて、実施例6(a)と同様の方法で4-ジ(3-チエニル)メトキシ- [3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン塩酸塩をえた。油状の4-ジ(3-チエニル)メトキシ- [3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン塩酸塩を5%炭酸ナトリウム水溶液にて処理し、油状の4-ジ(3-チエニル)メトキシ- [3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン塩酸塩をえた。

【0290】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.61~1.80(2H, m), 1.81~1.97(2H, m), 2.02(2H, quint), 2.21(2H, m), 2.56(2H, t), 2.79(2H, m), 3.46(1H, m), 4.17(2H, t), 5.65(1H, s), 6.95~7.57(9H, m), 7.82(1H, dd)
(b)上記(a)のニトロ体の塩酸塩を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-ジ(3-チエニル)メトキシ- [3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリジン塩酸塩をえた。

【0291】融点: 179.5~180℃ (エタノール-ヘキサンから再結晶)
¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.95(2H, br d), 2.3~2.55(4H, m), 3.09(2H, br t), 3.28(2H, m), 3.48(2H, br d), 3.87(1H, m), 4.11(2H, t), 5.58(1H, s), 6.68~7.35(10H, m)
上記でえられた塩酸塩を5%炭酸ナトリウム水溶液にて処理し、4-ジ(3-チエニル)メトキシ- [3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリジン塩酸塩をえた。

【0292】融点: 80~82℃ (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)
上記でえられた塩酸塩を5%炭酸ナトリウム水溶液にて処理し、4-ジ(3-チエニル)メトキシ- [3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリジン塩酸塩をえた。

【0293】融点: 80~82℃ (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)

(9H, m), 7.81(1H, dd)

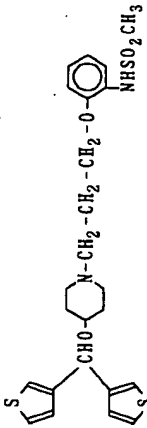
(b)上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4- [3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリジン塩酸塩をえた。

【0286】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.65~2.16(6H, m), 2.20~2.48(2H, m), 2.60(2H, m), 2.81(2H, m), 2.97(3H, s), 3.59(1H, m), 4.11(2H, t), 5.80(1H, s), 6.80~7.33(9H, m), 7.51(1H, dd)
実施例4
4-ジ(3-チエニル)メトキシ- [3-(2-メタンズルホニルアミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンの製造

【0288】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.65~2.16(6H, m), 2.20~2.48(2H, m), 2.60(2H, m), 2.81(2H, m), 2.97(3H, s), 3.59(1H, m), 4.11(2H, t), 5.80(1H, s), 6.80~7.33(9H, m), 7.51(1H, dd)
実施例4
4-ジ(3-チエニル)メトキシ- [3-(2-メタンズルホニルアミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンの製造

【0288】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.65~2.16(6H, m), 2.20~2.48(2H, m), 2.60(2H, m), 2.81(2H, m), 2.97(3H, s), 3.59(1H, m), 4.11(2H, t), 5.80(1H, s), 6.80~7.33(9H, m), 7.51(1H, dd)
実施例4
4-ジ(3-チエニル)メトキシ- [3-(2-メタンズルホニルアミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンの製造

【化50】



¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.77(2H, m), 1.87~2.18(4H, m), 2.37(2H, m), 2.64(2H, t), 2.84(2H, m), 3.52(1H, m), 3.80(2H, br s), 4.03(2H, t), 5.64(1H, s), 6.82~7.35(10H, m)
(c)上記(b)でえられたアミノ体を用いて、実施例1(c)と同様の方法で塩酸塩化合物の塩酸塩をえた。

【0293】融点: 188.5~190.5℃ (エタノール-ヘキサンから再結晶)
¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.84~2.06(2H, m), 2.15~2.52(4H, m), 3.03(3H, s), 3.05~3.38(6H, m), 3.76(1H, m), 4.13(2H, t), 5.58(1H, s), 6.82~7.51(10H, m)
上記でえられた塩酸塩を5%炭酸ナトリウム水溶液にて処理し、塩酸塩化合物をえた。

【0294】融点: 92~94℃ (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)
¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.63~1.80(2H, m), 1.83~2.07(4H, m), 2.22(2H, m), 2.51(2H, t), 2.77(2H, m), 2.95(3H, s), 3.48(1H, m), 4.09(2H, t), 5.65(1H, s), 6.90~7.33(9H, m), 7.52(1H, dd)
上記でえられた塩酸塩化合物とフマル酸を用いて、実施例3と同様の方法で塩酸塩化合物のフマル酸塩をえた。

【0295】融点: 118.5~120.5℃ (ジクロロメタン-酢酸エチルから再結晶)
上記でえられた塩酸塩化合物とシウ酸を用いて、実施例3と同様の方法で塩酸塩化合物のシウ酸塩をえた。

【0296】融点: 168.5~171℃ (ジクロロメタンから再結晶)

エタノールから再結晶)

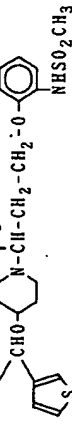
実施例45

4-ジ(3-チエニル)メトキシ- [3-(2-メタンズルホニルアミノフェノキシ)-1-メチルプロピル]ピペリジン

の製造

【0287】

【化51】

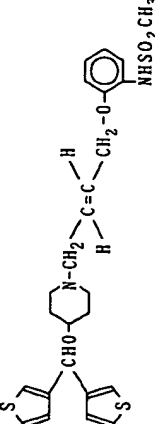


【0298】(a)ジ(3-チエニル)メチルクロリドと4-ヒドロキシ- [1-メチル-3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンを用いて、実施例6(a)と同様の方法で油状の4-ジ(3-チエニル)メトキシ- [1-メチル-3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジン塩酸塩をえた。

【0299】(b)上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-ジ(3-チエニル)メトキシ- [3-(2-アミノフェノキシ)-1-メチルプロピル]ピペリジン塩酸塩をえた。

【0300】(c)上記(b)でえられたアミノ体を用いて、実施例1(c)と同様の方法で塩酸塩化合物をえた。

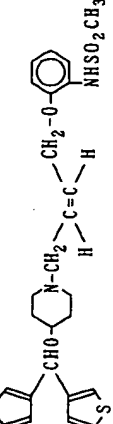
【化52】



【0303】(a)ジ(3-チエニル)メチルクロリドと4-ヒドロキシ- [4-(2-ニトロフェノキシ)-2(E)-ブチル]ピペリジンを用いて、実施例3(a)と同様の方法で油状の4-ジ(3-チエニル)メトキシ- [4-(2-ニトロフェノキシ)-2(E)-ブチル]ピペリジン塩酸塩をえた。

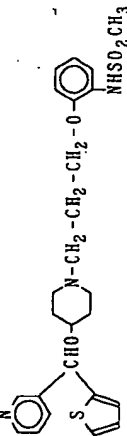
【0304】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.59~1.79(2H, m), 1.79~1.96(2H, m), 2.14(2H, m), 2.72(2H, m), 3.01(2H, d), 3.44(1H, m), 4.67(2H, d), 5.64(1H, s), 5.74~6.02(2H, m), 6.92~7.57(9H, m), 7.82(1H, d)
(b)上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-ジ(3-チエニル)メトキシ- [4-(2-アミノフェノキシ)-2(E)-ブチル]ピペリジン塩酸塩をえた。

【0305】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.58~

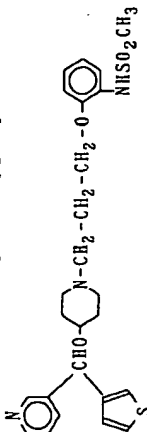


【化53】

【0308】(a)ジ(3-チエニル)メチルクロリド24-ヒドロキシ-1-[4-(2-ニトロフェノキシ)-2(2)-ブチル]ピペリジンをを用いて、実施例9(a)と同様の方法で油状04-ジ(3-チエニル)メトキシ-1-[4-(2-ニトロフェノキシ)-2(2)-ブチル]ピペリジンをえた。
 【0309】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.60~1.98(4H, m), 2.24(2H, m), 2.76(2H, m), 3.11(2H, br d), 3.48(1H, m), 4.75(2H, d), 5.64(1H, s), 5.71~5.93(2H, m), 6.92~7.57(9H, m), 7.82(1H, dd)
 (b)上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例10と同様の方法で4-ジ(3-チエニル)メトキシ-1-[4-(2-アミノフェノキシ)-2(2)-ブチル]ピペリジンをえた。
 【0310】(c)上記(b)でえられたアミノ体を用いて、実施例1(c)と同様の方法で精製化合物の塩酸塩をえた。
 【0311】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.73~

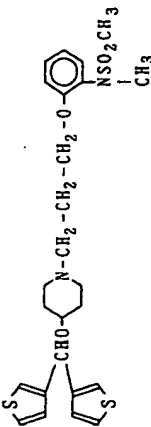


【0314】(a)4-[(3-ピリジル)-2-チエニル]メトキシ-1-[4-(2-ニトロフェノキシ)-2(2)-ブチル]ピペリジンをを用いて、実施例9(a)と同様の方法で油状の4-[(3-ピリジル)-2-チエニル]メトキシ-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。
 【0315】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.72(2H, m), 1.82~2.11(4H, m), 2.30(2H, m), 2.60(2H, t), 2.78(2H, m), 3.51(1H, m), 4.17(2H, t), 5.78(1H, s), 6.77~7.34(6H, m), 7.50(1H, td), 7.72(1H, br d), 7.82(1H, dd), 8.55(1H, m), 8.61(1H, br s)
 (b)上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-[(3-ピリジル)-2-チエニル]メトキシ-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。
 【0316】(c)上記(b)でえられたアミノ体を用いて、実施例1(c)と同様の方法で精製化合物をえた。
 【0317】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.67~1.87(2H, m), 1.88~2.10(4H, m), 2.34(2H, m), 2.57(2H, t), 2.70~2.89(2H, m), 2.95(3H, s), 3.58(1H, m), 4.09(2H, t), 5.77(1H, s), 6.80~7.34(7H, m), 7.51(1H, dd), 7.73(1H, dt), 8.55(1H, d), 8.65(1H, d)
 実施例49
 4-[(3-ピリジル)-3-チエニル]メトキシ-1-[3-(2-メタンズルホニルアミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンの製造
 【0318】
 【化56】

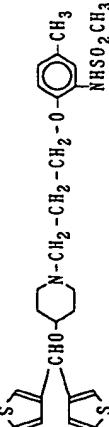


【0319】(a)4-[(3-ピリジル)-3-チエニル]メトキシ-1-[4-(2-ニトロフェノキシ)-2(2)-ブチル]ピペリジンをを用いて、実施例9(a)と同様の方法で油状の4-[(3-ピリジル)-3-チエニル]メトキシ-1-[3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。
 【0320】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.72(2H, m), 1.90(2H, m), 2.02(2H, quint), 2.22(2H, m), 2.56(2H, t), 2.79(2H, m), 3.46(1H, m), 4.16(2H, t), 5.62(1H, s), 6.93~7.35(6H, m), 7.51(1H, dt), 7.68(1H, dt), 7.81(1H, dd), 8.52(1H, dd), 8.61(1H, d)
 (b)上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例10

(b)と同様の方法で4-[(3-ピリジル)-3-チエニル]メトキシ-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。
 【0321】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.76(2H, m), 1.84~2.11(4H, m), 2.28(2H, m), 2.58(2H, t), 2.80(2H, m), 3.49(1H, m), 4.03(2H, t), 5.61(1H, s), 6.63~6.83(4H, m), 6.97(1H, dd), 7.14(1H, d), 7.22~7.33(2H, m), 7.67(1H, dt), 8.53(1H, d), 8.61(1H, s)
 (c)上記(b)でえられたアミノ体を用いて、実施例1(c)と同様の方法で精製化合物をえた。
 【0322】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.76(2

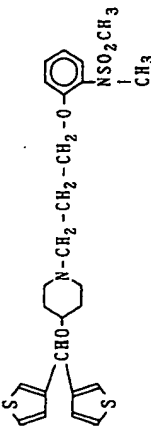


【0324】実施例44(c)でえられた4-ジ(3-チエニル)メトキシ-1-[3-(2-メタンズルホニルアミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンとヨウ化メチルを用いて、実施例8と同様の方法で精製化合物をえた。
 【0325】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.67~1.84(2H, m), 1.90~2.15(4H, m), 2.37(2H, m), 2.65(2H, t), 2.85(2H, m), 2.95(3H, s), 3.26(3H, s), 3.53(1H, m), 4.09(2H, t), 5.64(1H, s), 6.91~7.37(10H, m)
 実施例51
 4-ジ(3-チエニル)メトキシ-1-[3-(2-メタンズルホニルアミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンの製造
 【0326】
 【化57】

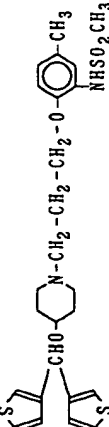


【0327】(a)ジ(3-チエニル)メチルクロリド24-ヒドロキシ-1-[3-(4-メチル-2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンをを用いて、実施例36(a)と同様の方法で油状の4-ジ(3-チエニル)メトキシ-1-[3-(4-メチル-2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。
 【0328】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.60~1.77(2H, m), 1.79~2.05(4H, m), 2.14(2H, m), 2.33(3H, s), 2.51(2H, t), 2.76(2H, m), 3.44(1H, m), 4.12(2H, t), 5.65(1H, s), 6.92~7.34(6H, m), 7.62(1H, m)
 (b)上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-ジ(3-チエニル)メトキシ-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。
 【0329】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.61~1.80(2H, m), 1.81~2.05(4H, m), 2.16(2H, m), 2.21(3H, s), 2.51(2H, t), 2.77(2H, m), 3.46(1H, m), 3.77(2H, br s), 3.99(2H, t), 5.65(1H, s), 6.45~6.57(2H, m), 6.68(1H, d), 6.99~7.32(6H, m)
 (c)上記(b)でえられたアミノ体を用いて、実施例1(c)と同様の方法で精製化合物をえた。
 【0330】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.63~1.79(2H, m), 1.81~2.03(4H, m), 2.17(2H, m), 2.29(3H, s), 2.48(2H, t), 2.75(2H, m), 2.94(3H, s), 3.46(1H, m), 4.05(2H, t), 5.65(1H, s), 6.78~7.36(9H, m)
 実施例52
 4-ジ(3-チエニル)メトキシ-1-[3-(2-メタンズルホニルアミノフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピペリジンの製造
 【0331】
 【化58】

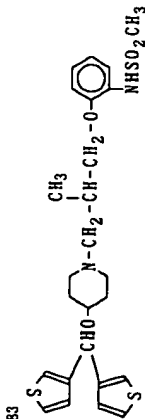
(b)と同様の方法で4-[(3-ピリジル)-3-チエニル]メトキシ-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。
 【0332】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.76(2H, m), 1.84~2.11(4H, m), 2.28(2H, m), 2.58(2H, t), 2.80(2H, m), 3.49(1H, m), 4.03(2H, t), 5.61(1H, s), 6.63~6.83(4H, m), 6.97(1H, dd), 7.14(1H, d), 7.22~7.33(2H, m), 7.67(1H, dt), 8.53(1H, d), 8.61(1H, s)
 (c)上記(b)でえられたアミノ体を用いて、実施例1(c)と同様の方法で精製化合物をえた。
 【0333】
 【化59】



【0334】実施例44(c)でえられた4-ジ(3-チエニル)メトキシ-1-[3-(2-メタンズルホニルアミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンとヨウ化メチルを用いて、実施例8と同様の方法で精製化合物をえた。
 【0335】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.67~1.84(2H, m), 1.90~2.15(4H, m), 2.37(2H, m), 2.65(2H, t), 2.85(2H, m), 2.95(3H, s), 3.26(3H, s), 3.53(1H, m), 4.09(2H, t), 5.64(1H, s), 6.91~7.37(10H, m)
 実施例51
 4-ジ(3-チエニル)メトキシ-1-[3-(2-メタンズルホニルアミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンの製造
 【0336】
 【化60】



【0337】(a)ジ(3-チエニル)メチルクロリド24-ヒドロキシ-1-[3-(4-メチル-2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンをを用いて、実施例36(a)と同様の方法で油状の4-ジ(3-チエニル)メトキシ-1-[3-(4-メチル-2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。
 【0338】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.60~1.77(2H, m), 1.79~2.05(4H, m), 2.14(2H, m), 2.33(3H, s), 2.51(2H, t), 2.76(2H, m), 3.44(1H, m), 4.12(2H, t), 5.65(1H, s), 6.92~7.34(6H, m), 7.62(1H, m)
 (b)上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(b)と同様の方法で4-ジ(3-チエニル)メトキシ-1-[3-(2-アミノフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。
 【0339】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.61~1.80(2H, m), 1.81~2.05(4H, m), 2.16(2H, m), 2.21(3H, s), 2.51(2H, t), 2.77(2H, m), 3.46(1H, m), 3.77(2H, br s), 3.99(2H, t), 5.65(1H, s), 6.45~6.57(2H, m), 6.68(1H, d), 6.99~7.32(6H, m)
 (c)上記(b)でえられたアミノ体を用いて、実施例1(c)と同様の方法で精製化合物をえた。
 【0340】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.63~1.79(2H, m), 1.81~2.03(4H, m), 2.17(2H, m), 2.29(3H, s), 2.48(2H, t), 2.75(2H, m), 2.94(3H, s), 3.46(1H, m), 4.05(2H, t), 5.65(1H, s), 6.78~7.36(9H, m)
 実施例52
 4-ジ(3-チエニル)メトキシ-1-[3-(2-メタンズルホニルアミノフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピペリジンの製造
 【0341】
 【化61】



【0332】(a)ジ (3-チエニル) メチルクロロリドと4-ヒドロキシ-1-[2-メチル-3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンを用いて、実施例35(a)と同様の方法で油状の4ジ (3-チエニル) メチルクロロリド-2-メチル-3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。

【0333】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.06(3H, d), 1.55~1.75(2H, m), 1.77~1.92(2H, m), 1.94~2.26(4H, m), 2.30~2.46(1H, m), 2.67(1H, m), 2.80(1H, m), 3.41(1H, m), 3.89~3.99(1H, m), 4.08~4.18(1H, m), 5.65(1H, s), 6.92~7.55(9H, m), 7.82(1H, dd) [0338]

(b)上記(a)でえられたニトロ体を用いて、実施例1(c)と同様の方法で4ジ (3-チエニル) メチルクロロリド-2-メチル-3-(2-ニトロフェノキシ)プロピル]ピペリジンをえた。

【0334】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.05(3H, d), 1.55~1.75(2H, m), 1.77~1.92(2H, m), 1.98~2.24(4H, m), 2.31~2.45(1H, m), 2.61~2.83(2H, m), 3.43(1H, m), 3.58~3.91(3H, m), 3.92~4.01(1H, m), 5.65(1H, s), 6.64~7.31(10H, m)

(c)上記(b)でえられたアミノ体を用いて、実施例1(c)と同様の方法で標題化合物をえた。

【0335】¹H-NMR (CDCl₃) δ値: 1.02(3H, d), 1.59~1.78(2H, m), 1.84(2H, m), 2.03~2.28(4H, m), 2.29~2.43(1H, m), 2.67(1H, m), 2.78(1H, m), 2.94(3H, s), 3.45(1H, m), 3.80~3.90(1H, m), 3.99~4.08(1H, m), 5.65(1H, s), 6.90~7.31(9H, m), 7.52(1H, dd)

つぎに本発明のピペリジン誘導体が与えられたヒスタミン遊離抑制作用、抗ヒスタミン作用および鎮心作用や心筋収縮などの虚血性心疾患の治療作用を有することについて試験例をあげて説明する。

【0336】試験例1 (ヒスタミン遊離抑制試験)

抗DNP-卵白アルブミン血清で感作した体重450 g前後の雄性ハートレー系モットをチオペンバールピタール麻酔下に放血致死させ、肺動脈よりタイロイド液に

$$\text{阻 害 率} = \left(1 - \frac{A - B}{C - B} \right) \times 100$$

【0339】A: 本発明の化合物の存在下で抗原により遊離されるヒスタミン量
B: 自発的に遊離されるヒスタミン量
C: 抗原により遊離されるヒスタミン量
その結果を表3に示す。

【0340】試験例2 (抗ヒスタミン作用)

雄性ハートレー系モット (体重500 ~ 600 g) を用いた。常法により作成した抽出気管平滑筋標本を溶37℃で5% CO₂ を含む酸素を通過したタイロイド液を清たしたマグネシウム管中に500mgの負荷をかけて懸置し、ヒスタミンを累積的に作用して生じる気管平滑筋の収縮を等強トランスデューサー (株式会社光電工業株式会社製) を介してサーボコーダー (株式会社グラフテック製) に記録した。効果の判定は収縮化合物濃度5分後に前記と同様にヒスタミンによる収縮を記録し、幾合的拮抗作用の強度をpA₂として求め取わした。

【0341】その結果を表3に示す。

【0342】

【表16】

表 3

| 化 合 物 | 試験例1 (25%抑制濃度) | 試験例2 (pA ₂) |
|----------------|------------------------|-------------------------|
| 試 験 例 1 | 1 × 10 ⁻⁶ M | 8.7 |
| " 34 (フマル酸塩) | 1 × 10 ⁻⁶ M | 9.9 |
| " 36 (フマル酸塩) | 1 × 10 ⁻⁷ M | 8.6 |
| " 37 | 1 × 10 ⁻⁷ M | 8.4 |
| " 40 | 1 × 10 ⁻⁷ M | 8.2 |
| " 44 (フマル酸塩) | 3 × 10 ⁻⁸ M | 8.6 |
| 対照薬剤 アンレキサノックス | 3 × 10 ⁻⁵ M | - |
| " オキサトミド | 1 × 10 ⁻⁴ M | 8.9 |
| " 塩酸ソフェンヒドラミン | - | 8.9 |

【0343】試験例1および2において、対照薬剤として、ヒスタミン遊離抑制作用を有するアンレキサノックス、ヒスタミン遊離抑制作用および抗ヒスタミン作用を有するオキサトミド、抗ヒスタミン作用を有する塩酸ソフェンヒドラミンを用い、比較した。

【0344】以上の結果より、本発明の化合物は、すぐれたヒスタミン遊離抑制作用ならびに抗ヒスタミン作用を併せ有することが確認された。

【0345】試験例3

9-10週齢の雄性Wistar系ラット (体重200 ~ 300 g) から心臓を摘出し、8ml/分の流速でラングンドルフ装置にて灌流した。灌流液には1ml/分グルコースを含むクレブス・ヘンゼライト・バイカーボネイト液 37℃、pH7.4) を95% O₂ + 5% CO₂ 混合ガスで酸素化して用いた。心臓は灌流圧100mmHg、収縮力は2 g以上、拍動数は200 ~ 300 /minを用いた。30~60分安定させた後、10% DMSOに溶解させた薬液0.1ml (薬物濃

度0.1、1.0、10および100 μg/heart) を加え心臓能 (灌流圧、心拍数、収縮力) の変化をひずみ圧用ブリュアンブ (型名RP-5、日本光電工業株式会社製) を用いて記録した。

【0346】この結果から、変化率を次式により算出した。

【0347】

【表2】

$$\text{変 化 率} = \frac{B - A}{A} \times 100$$

A: 薬物投与前の値
B: 薬物投与後の値

【0348】その結果を表4に示す。

【0349】

【表17】

表 4

| 化合物 | 濃度 ($\mu\text{g/heart}$) | 灌流圧 ($\Delta\%$) | 収縮力 ($\Delta\%$) | 拍動数 ($\Delta\%$) |
|---------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 実例 1 | 0.1 | -8.39 ± 3.4 | 2.0 ± 3.6 | 0.7 ± 1.2 |
| | 1 | $-24.8 \pm 3.0^{**}$ | 11.9 ± 2.4 | -0.7 ± 1.2 |
| | 10 | $-42.9 \pm 3.2^{**}$ | 11.6 ± 2.3 | -0.7 ± 1.2 |
| | 100 | $-49.0 \pm 4.8^{**}$ | $-25.0 \pm 6.8^{**}$ | $-16.6 \pm 15.6^{**}$ |
| 実例 33 | 0.1 | -7.0 ± 6.1 | 5.0 ± 4.3 | -1.2 ± 2.1 |
| | 1 | $-19.2 \pm 2.2^{**}$ | 13.3 ± 1.9 | -1.9 ± 1.8 |
| | 10 | $-39.1 \pm 5.4^{**}$ | 16.0 ± 4.5 | -4.6 ± 4.7 |
| | 100 | $-40.1 \pm 5.2^{**}$ | $-46.2 \pm 13.4^{**}$ | $-17.2 \pm 10.1^{**}$ |
| 実例 44 | 0.1 | -6.0 ± 13.7 | 8.8 ± 2.5 | -5.7 ± 1.4 |
| | 1 | $-28.9 \pm 3.0^{**}$ | $19.1 \pm 5.7^{**}$ | -3.6 ± 4.1 |
| | 10 | $-47.9 \pm 4.8^{**}$ | 16.2 ± 11.3 | -6.3 ± 1.5 |
| | 100 | $-65.8 \pm 3.5^{**}$ | $-46.3 \pm 19.4^{**}$ | $-59.9 \pm 11.1^{**}$ |
| 对照薬 | | | | |
| 塩酸ジルチアゼム | 0.1 | -10.3 ± 4.0 | 3.5 ± 6.9 | -2.7 ± 1.8 |
| | 1 | $-32.1 \pm 6.9^{**}$ | 7.0 ± 16.1 | -3.5 ± 2.4 |
| | 10 | $-47.1 \pm 1.4^{**}$ | $-67.1 \pm 17.5^{**}$ | $-25.9 \pm 30.3^{**}$ |
| | 100 | $-48.8 \pm 1.4^{**}$ | $-86.5 \pm 7.0^{**}$ | $-71.4 \pm 11.9^{**}$ |
| 对照 (10% DMSO) | | -7.1 ± 4.6 | 8.8 ± 4.6 | -1.5 ± 2.4 |

平均值±標準偏差、n = 3 - 4例、对照 (10% DMSO) 30例、

** $P < 0.01$, 対照 (10% DMSO) に対する有意差

【0350】実施例における化合物は、塩酸ジシルチアゼムに比較し、収縮力や拍動数を変化させない用量において灌流圧を低下させた。塩酸ジシルチアゼム10μg/heartにおいて著明な収縮力、拍動数の低下を示すのに対し、実施例の化合物は10μg/heartでは変化がなく、全域が広いと考えられる。

【0351】以上の結果より、本発明の化合物は、狭心症、心筋梗塞の予防ないし治療に有効であることがわかる。

【0352】毒性試験例

実施例1、34、37、40、44の化合物のLD₅₀はddys系マウス（雄性）5週令 23~27g）において、経口投与で500mg/kg以上であった。

【0353】つぎに本発明の化合物の製剤例を示すが、下記の処方にしたがって有効成分10mgを含有する100mg

| | (成分) | (mg) |
|------|------------------|------|
| 製剤例1 | 実施例44の化合物（フマル酸塩） | 10 |
| | ラクトース | 30 |
| | コンスターチ | 40 |
| | 結晶セルロース | 15 |
| | メチルセルロース | 3 |
| 製剤例2 | ステアリン酸マグネシウム | 2 |

下記の処方にしたがって有効成分10mgを含有する100mg

【0350】実施例における化合物は、塩酸ジルチアゼ 処方はこれに限定されるものではない。

ムに比較し、収縮力や拍動数を変化させない用量において 【0354】製剤例1

て灌流圧を低下させた。塩化ジルチアゼム $\pm 10 \mu\text{g}/\text{he}$ 下記の処方にしたがって1錠当り有効成分10mgを含有す

artにおいて著明な収縮力、拍動数の低下を示すのに対して 40 なる錠剤を調製した。

し、実施例の化合物は $10\mu\text{g}/\text{heart}$ では変化がなく安

全城が広いと考えられる。

【0351】以上の結果より、本発明の化合物は、狭心
実施例44の化合物（フマル酸塩） 10

症、心筋梗塞の予防ないし治療に有効であることがわか
ラクトース

コーンスターチ 40

【0352】 毒性試験例

実施例 1、34、37、40、44の化合物のLD₅₀はddy系

マウス（雄性）、5週令 22~27g）において、経口投

製剤例 2

【0353】つぎに本発明の化合物の製剤例を示すが、50 下記の処方にしたがって有効成分10mgを含有する100mg